

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

**Zum Serotoningehalt der Thrombozyten
bei Patienten mit DIABETES MELLITUS
LEBERZIRRHOSE, HEPATITIS EPIDEMICA,
CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ und
ESSENTIELLER HYPERTONIE**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorsgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

WINFRIED MÖLLER
aus Neuhof, Krs. Fulda

Marburg 1974

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

**Zum Serotoningehalt der Thrombozyten
bei Patienten mit DIABETES MELLITUS
LEBERZIRRHOSE, HEPATITIS EPIDEMICA,
CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ und
ESSENTIELLER HYPERTONIE**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorsgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

WINFRIED MÖLLER
aus Neuhof, Krs. Fulda

Marburg 1974



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Philipps - Universität in Marburg am 21.12.1974

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. Oepen

Correferent: Prof. Dr. med. dent. H. Bernhardt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	
A <u>Begründung des Interesses am Serotonin-</u> <u>stoffwechsel bei Patienten mit:</u>	6
a) Diabetes mellitus	6
b) Leberzirrhose u. Hepatitis epidemica	7
c) Chronischer Niereninsuffizienz	7
d) Essentieller Hypertonie	7
B <u>Problemstellung</u>	8
2. MATERIAL UND METHODE	
A <u>Patienten</u>	9
B <u>Methode der Serotoninbestimmung</u>	10
C <u>Verlauf der Serotoninanalyse</u>	10
a) Gewinnung des Homogenates	10
b) Ansetzen der Standardreihe	11
c) Serotoninextraktion nach SNYDER	11
d) Rückextraktion des Serotonins	12
e) Fluoreszenzmessung nach SNYDER	12
D <u>Benötigte Instrumente und Chemikalien</u>	13
E <u>Thrombozytenzählung</u>	13
F <u>Auswertung der Meßergebnisse</u>	14
G <u>Berechnung der Bezugsgrößen</u>	14
H <u>Statistische Prüfung der Befunde</u>	14
3. ERGEBNISSE	
A <u>Bestimmung des Serotoninwertes bei gesunden</u> <u>Kontrollpersonen</u>	15

B	<u>Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten</u>	
	<u>mit DIABETES MELLITUS</u>	16
a)	Patienten	16
b)	Meßergebnisse	16
c)	Aufteilung nach Geschlecht	16
d)	Aufteilung in Altersgruppen	16
e)	Medikation und pathologische Blutwerte	17
C	<u>Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten</u>	
	<u>mit LEBERZIRRHOSE</u>	17
a)	Patienten	17
b)	Meßergebnisse	17
c)	Aufteilung nach Geschlecht	17
d)	Medikation und pathologische Blutwerte	18
D	<u>Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten</u>	
	<u>mit HEPATITIS EPIDEMICA</u>	18
a)	Patienten	18
b)	Meßergebnisse	18
c)	Aufteilung nach Geschlecht	19
d)	Aufteilung in Altersgruppen	19
e)	Medikation und pathologische Blutwerte	19
E	<u>Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten</u>	
	<u>mit CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ</u>	20
a)	Patienten	20
b)	Meßergebnisse	20
c)	Aufteilung nach Geschlecht	20
d)	Aufteilung in Altersgruppen	20
e)	Medikation und pathologische Blutwerte	21
F	<u>Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten</u>	
	<u>mit ESSENTIELLER HYPERTONIE</u>	21
a)	Patienten	21
b)	Meßergebnisse	21
c)	Aufteilung nach Geschlecht	21
d)	Aufteilung nach Adelphan-Esiderix-Belastung	22
e)	Medikation und pathologische Blutwerte	22

	Seite
4. DISKUSSION	23
A <u>Zur Methode</u>	23
B <u>Zum Patientengut</u>	24
a) Diagnose	24
b) Pathologische Blutveränderungen	24
c) Aufteilung nach Altersgruppen	25
d) Aufteilung nach Geschlecht	27
C <u>Zur Medikation</u>	29
D <u>Zu den Befunden</u>	29
a) bei Normalpersonen	29
b) bei Patienten mit DIABETES MELLITUS	30
c) bei Patienten mit LEBERZIRRHOSE	31
d) bei Patienten mit HEPATITIS EPIDEMICA	31
e) bei Patienten mit CHRONISCHER NIEREN- INSUFFIZIENZ	32
f) bei Patienten mit ESSENTIELLER HYPERTONIE	33
E <u>Schlussbemerkung</u>	34
5. ZUSAMMENFASSUNG	35
6. LITERATURVERZEICHNIS	36

1. EINLEITUNG

A Begründung des Interesses am Serotonin- stoffwechsel bei Patienten mit:

Der Serotoninstoffwechsel von Patienten mit psychiatrisch-neurologischen Erkrankungen wurde unter anderem von OEPEN und Mitarbeitern im Rahmen einer Studie über die Phänogenese der Chorea Huntington untersucht. Dabei wurde bei einem Großteil der Patienten eine Erniedrigung des Serotoningehaltes der Thrombozyten festgestellt. Bei fast der Hälfte aller von ihm untersuchter Patienten bemerkte Oepen zudem vermehrten Durst und einen ausgesprochenen "Kohlehydrathunger". PANSE (20) verweist auf ein gehäuftes Vorkommen von "Diabetes insipidus" und "mellitus" bei der "Erbchorea".

Leber und Herz dieser Patienten bieten bei der Obduktion generell das Bild der braunen Atrophie; der Blutdruck liegt im Durchschnitt unterhalb der Altersnorm; die Blutgefäßwände bleiben fast immer auffallend zart (17). Einer Kombination mit Bluthochdruck kommt deshalb besonderes Interesse zu. Neuerdings fanden OEPEN und Mitarbeiter, daß die MAO - Aktivität in der Niere bei Huntingtonscher Chorea sechsmal höher ist als die der untersuchten Vergleichspersonen.

Eine Überprüfung des Serotoninhaushaltes bei Kohlehydratstoffwechselstörungen und Erkrankungen im Bereich der anderen vorgenannten Organe erscheint deshalb auch für die Choreaforschung zweckmäßig. Im einzelnen ist dazu noch folgendes festzustellen:

a) Diabetes mellitus

TELIB (26) verweist auf die Zusammenhänge zwischen Serotonin und dem Insulinstoffwechsel. Er erreicht eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus Pankreaszellen durch Inkubation von Pankreasgewebe mit Serotonin.

b) Leberzirrhose und Hepatitis epidemica

HEIKKINEN (10) beschreibt die Bedeutung der Leber im Serotoninstoffwechsel. Er findet, daß eine größere Menge von Serotonin (Hydroxytryptamin = 5-HT) bei der Leberpassage inaktiviert wird. Erkrankungen der Leber dürften demnach auch einen besonderen Einfluß auf den 5-HT-Haushalt ausüben.

c) Chronische Niereninsuffizienz

Serotonin entsteht aus Tryptophan auf ähnlichem Wege wie Katecholamine aus dem Phenylalanin. Teilweise sind sogar die gleichen Enzyme daran beteiligt: die Dopa-Decarboxylase decarboxyliert nämlich auch das Hydroxytryptophan zu Hydroxytryptamin (13). Als erster Schritt erfolgt die 5-Hydroxylierung durch eine Tryptophan-Hydroxylase. Abgebaut wird das Serotonin primär durch die Mono-Aminoxydase zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd. Aus dem Aldehyd entsteht durch eine Aldehyd-Dehydrase 5-Hydroxyindolessigsäure. Diese wird durch die Niere ausgeschieden.

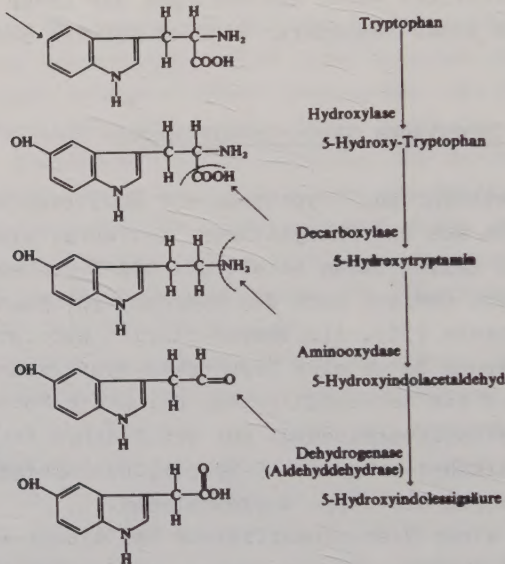
Bei einer Niereninsuffizienz ist dieser letzte Schritt entscheidend gestört. Rückwirkungen auf den übrigen Serotoninhaushalt sind nicht auszuschließen.

d) Essentielle Hypertonie

Die Tatsache, daß eine Niereninsuffizienz oft mit einer Hypertonie verbunden ist, macht es zusätzlich sinnvoll, den Serotoninstoffwechsel bei "echter" essentieller Hypertonie in die Untersuchung einzubeziehen.

Auf- und Abbau des 5-Hydroxytryptamins nach Cerletti (4):

Gewebehormone



B Problemstellung

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit besteht darin, durch Stichproben herauszufinden, ob irgendwelche Störungen im Serotoninstoffwechsel bei Patienten mit Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Hepatitis epidemica, chronischer Niereninsuffizienz oder essentieller Hypertonie vorliegen. Hierdurch sollen Vergleichswerte für die Untersuchung von Sonderformen der Huntingtonschen Chorea gewonnen werden, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen.

2. MATERIAL UND METHODE

A Patienten

An insgesamt 86 Personen im Alter zwischen 17 und 75 Jahren wurden 109 Serotoninbestimmungen vorgenommen. Davon entfallen 7 Untersuchungen auf 6 gesunde männliche Personen im Alter zwischen 22 und 25 Jahren. Die übrigen Bestimmungen erfolgten an Thrombozyten von 32 männlichen und 48 weiblichen Patienten. Diese Patienten waren teils stationär in der inneren Medizin, teils ambulant in der Medizinischen Poliklinik in Behandlung.

Die Patientengruppen gliedern sich wie folgt auf:

- I 8 Patienten mit Diabetes mellitus: 2♀, 6♂
- II 6 Patienten mit Leberzirrhose: 3♀, 3♂
- III 6 Patienten mit Hepatitis epidemica: 3♀, 3♂
- IV 6 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz: 4♀, 2♂
- V 6 Patienten mit essentieller Hypertonie: 3♀, 3♂

Leider konnte nicht von jedem Patienten eine Doppelbestimmung durchgeführt werden, da die dafür benötigte Blutmenge für die meisten der Patienten eine zu große Belastung darstellte.

Alle Blutentnahmen fanden morgens zwischen 7.00 und 7.30 Uhr statt; alle Patienten waren nüchtern. Es wurden nur nicht-rauchende Patienten untersucht, bzw. Patienten, die schon längere Zeit nicht geraucht hatten, weil das Rauchen angeblich den Serotoninstoffwechsel beeinflusst (23).

B Methode der Serotoninbestimmung

Die von mir gewählte Versuchsmethode basiert auf der Erkenntnis von BOGDANSKY (3), daß Serotonin in saurem Milieu auf Grund seiner Eigenfluoreszenz bei einer Wellenlänge von 550 nm gemessen werden kann. Snyder et.al. (24) nutzten die Erkenntnisse von JEPSON et STEVENS (11), daß Serotonin mit Ninhydrin gekoppelt wesentlich stärker fluoresziert und entwickelten eine verfeinerte Bestimmungsmethode. SNYDER erkannte auch die Spezifität dieser Reaktion. Um weitere fluoreszierende Amine auszuschalten, genügte ein mehrmaliges Waschen der zu untersuchenden Substanzen mit Boratpuffer. Auf diese Art war es möglich, Serotonin isoliert fluorimetrisch zu erfassen. Snyder gab auch an, daß zu Fluoreszenzmessung im neutralen pH-Bereich für Serotonin in Kombination mit Ninhydrin bei einer Aktivierung mit 385 nm eine Wellenlänge von 490 nm benötigt wird.

C Verlauf der Serotoninanalyse

a) Gewinnung des Homogenates

2 x 10 ml Blut läßt man mit einer sterilen Einmalkanüle (Größe No. 1) aus der Cubitalvene in zwei Kunststoff-zentrifugenröhrchen eintropfen. Zuvor wurden die Röhrchen jeweils mit 1 ml 3,8 % Natriumcitratlösung beschickt. Die Röhrchen werden mit einem Gummistopfen verschlossen, dreimal umgestülpt und anschließend 15 Min. bei 800 Umdrehungen/Min. bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Von dem so gewonnenen Plasma werden ca. 10 ml abpipettiert. Weitere 0,5 ml werden zur Thrombocytenzählung entnommen.

Der Rest wird homogenisiert (Homogenisator nach Potter Elvehjen). 4,5 ml des homogenisierten Plasmas wird mit 3 ml in HClO_4 versehen, gemischt und 30 Min. bei 4 Grad Celsius aufbewahrt, danach 15 Min. bei 2000 U/Min. zentrifugiert. Es entsteht ein wasserklarer Überstand.

b) Ansetzen der Standardreihe

Die folgenden Lösungen wurden in 0,005 n HCl angesetzt.

Die Lösungen enthielten: (interner Standard)

No. I: 1,0 μg Serotonin/ml

No. II: 0,5 μg Serotonin/ml

No. III: 0,25 μg Serotonin/ml

Der externe oder absolute Standard wurde durch Verdünnung der Lösungen I - III im Verhältnis 1:6 erhalten. 0,005 n HCl diente für den externen Standard, 0,1 n HCl für den internen Standard als Leerwert.

c) Serotoninextraktion nach SNYDER

Eigens für die Extraktion hergestellte verschließbare Gefäße (60 - 70 ml Inhalt) werden von 1 - 12 durchnummeriert. In jedes der Gefäße werden 2 g NaCl, 10 ml Boratpuffer (pH = 10,2), 80 mg Na_2CO_3 und 20 ml n-Butanol gegeben. In die Gefäße No. 1 u. 2 werden 1 ml der Lösung I, in No. 3 u. 4 je 1 ml der Lösung II pipettiert. Während so Doppelbestimmungen durchgeführt werden, gibt man in Gefäß No. 5 1 ml der Lösung III, in No. 6 4 ml 0,1 n HCl, um den Leerwert zu bestimmen. Die Gefäße 1 - 5 werden jeweils mit 3 ml 0,1 n HCl beschickt. Allen übrigen Gefäßen wird jeweils 4 ml des obengenannten Homogenates zugefügt. Die Extraktionsgefäße werden verschlossen, 15 Min. bei einer Frequenz von 118 - 120 /Min. geschüttelt und 10 Min. zur Phasentrennung bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Anschließend wird die Boratpufferphase abgesaugt, 10 ml Boratpuffer zur Butanolphase erneut hinzugegeben, 5 Min. geschüttelt und 5 Min. zentrifugiert. Derselbe Vorgang wird noch einmal wiederholt.

d) Rückextraktion des Serotonins

In weitere 12 numerierte Extraktionsgefäße werden jeweils 20 ml Heptan und 3 ml 0,005 HCl gegeben. Je 10 ml der Butanolphase aus den obengenannten Extraktionsgefäßen werden in die Gefäße mit gleicher Numerierung gegeben, 10 Min. geschüttelt und 5 Min. bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Mit Schliffproben versehene Reagenzgläser werden von 1 - 17 durchnummeriert, mit je 0,4 ml einer 0,1 m Ninhydrinlösung versehen. In diese ersten 6 Reagenzgläser werden jeweils 2 ml der HCl - Phase des internen Standards, in die nächsten sechs 2 ml der HCl - Proben und in die letzten 5 jeweils 2 ml der externen Standardreihe pipettiert. In die ersten beiden dieser letztgenannten Röhrchen kam die 1 : 6 verdünnte Lösung I (Doppelbestimmung) und in das letzte 0,005 n HCl (Leerwert).

In einem Wasserbad erfolgt bei 75° C während 30-minütiger Inkubation die Reaktion zwischen Serotonin und Ninhydrin. Anschließend läßt man die Reagenzgläser eine Stunde lang auf Zimmertemperatur abkühlen.

e) Fluoreszenzmessung nach SNYDER

Die Serotoninfluoreszenz wird mit einem Zeiss-Spektralphotometer mit Fluoreszenzzusatz bei einer Wellenlänge von 385 nm aktiviert und bei einer Wellenlänge von 490 nm gemessen.

D Benötigte Instrumente und Chemikalien

Instrumente:

Pipetten
Reagenzgläser
Kunststoffzentrifugenröhrchen
Leukocytenpipette
Schüttelgerät für L-pipette
feuchte Kammer
Neubauer - Zählkammer
Homogenisator nach Potter Elvehjem
Laborzentrifuge
Reagenzgläser mit Schliffstopfen
Extraktionsgefäße (60 - 70 ml)
Schüttelvorrichtung
Wasserbad mit Thermostat
Kühlschrank
Spektralphotometer mit Fluoreszenz-
zusatz

Chemikalien:

Natriumcitrat (3,8 % wässrige
Lösung)
Procainhydrochlorid
1 n HClO_4
0,005 n HCl
Boratpuffer (pH 10-10,3)
NaCl
 Na_2CO_3
n - Butanol
n - Heptan
Phosphatpuffer 0,2 m, pH 7
(Sörensenpuffer)
Ninhydrin (0,1 m in H_2O)
Serotonin - Kreatininsulfat

E Thrombozytenzählung

Zur Thrombozytenzählung wird eine Leukocytenpipette mit plättchenreichem Plasma bis zur Markierung 0,5 und mit 2 %iger Procainhydrochloridlösung bis zur Marke 11 aufgesogen. Anschließend wird die Pipette kurz manuell geschüttelt, eine halbe Stunde liegengelassen und 10 Min. von einem Schüttelgerät geschüttelt. Anschließend wird der Inhalt in eine Neubauer-Zählkammer eingefüllt. In einer feuchten Kammer wird während einer halben Stunde die Sedimentation der Thrombozyten erreicht. Daraufhin werden die Thrombozyten

im Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung ausgezählt.

F Auswertung der Meßergebnisse

Um die Beziehung zwischen bekannter Serotoninmenge und gemessener Fluoreszenz zu erhalten, müssen die Leerfluoreszenzen von der Fluoreszenz der Standardlösung subtrahiert werden.

Zur Berechnung des während der Extraktion aufgetretenen Serotoninverlustes vergleicht man jeweils den externen und internen Standard. Dabei ergibt sich ein durchschnittlicher Verlust von 28,43 %, was einer Ausbeute von 71,57 % entspricht.

G Berechnung der Bezugsgröße

Die gemessene Fluoreszenz muß mit dem Faktor 0,42 multipliziert werden. Dieser Faktor ergibt sich aus der Verdünnung des Plasmas mit HClO_4 . Die in der Neubauerzählkammer gezählten Thrombozyten, in einer Mengenordnung von 10^8 / ml Plasma, entsprechen der eben errechneten Serotoninkonzentration.

Um eine konstante Bezugsgröße zu erhalten, wird der Serotoningehalt auf 10^9 Thrombozyten umgerechnet.

H Statistische Prüfung der Befunde

Es wird der Mittelwert aller Meßwerte der einzelnen Patientengruppen und deren verschiedene Untergruppen berechnet und die zugehörige Standardabweichung ermittelt. Die Standardabweichung ergibt sich aus:

$$\sqrt{\frac{S}{n - 1}}$$

Dabei bedeuten:

S = Summe aus den Häufigkeiten der gefundenen Einzelwerte multipliziert mit den Quadraten der Abweichungen der gefundenen Einzelwerte vom Mittelwert

n = Zahl der Einzelwerte

3. ERGEBNISSE

A Bestimmung des Serotoninwertes bei gesunden Kontrollpersonen

An 6 gesunden männlichen Personen im Alter zwischen 20 und 25 Jahren wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Hierbei wurde ein Normalwert von

$MW\ 0,81 \pm 0,31\ \mu g\ \text{Serotonin} / 10^9\ \text{Thr.}$

errechnet.

Die in unserem Labor von Linke (14) und Klappert (12) an 35 bzw. 19 gesunden Personen durchgeführten Versuche liegen mit einem MW (= Mittelwert) von $0,89 \pm 0,21$ bzw. $1,00 \pm 0,37 / \mu g\ \text{Serotonin} / 10^9\ \text{Thr.}$ nahe an meinen Meßergebnissen und dürften diese somit weitgehend bestätigen. Daß Unterschiede zu den Meßergebnissen anderer Autoren bestehen, sei hier nur kurz angedeutet. Darauf wird in der Diskussion näher einzugehen sein. (Vergleiche S. 23 und 27)

Die Blutentnahmen bei den Kontrollpersonen fanden morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr statt. Die Patienten waren ebenfalls nüchtern und nicht medikamentös belastet.

B Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten mit
DIABETES MELLITUS

a) Patienten

Die acht Patienten (2♀, 6♂) dieser Gruppe wurden teils stationär, teils ambulant in der Med. Klinik bzw. Poliklinik behandelt.

b) Meßergebnisse

μg 10^9	Serotonin / Thrombozyten	Alter	Geschl.	Analyse- datum	Medi- kation	Blutzucker mg %
1.	0,15	72	♀	6.3.72	keine	60
2.	0,11	22	♀	8.3.72	s.o.	83
3.	0,34	52	♂	3.3.72	s.o.	344
4.	0,28	68	♂	6.3.72	s.o.	69
5.	0,89	66	♂	15.3.72	keine	280
6.	0,02	57	♂	16.3.72	keine	41
7.	0,48	58	♂	16.3.72	unbek.	unbekannt
8.	0,16	75	♂	22.3.72	s.o.	135

MW $0,30 \pm 0,27 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
=====

c) Aufteilung nach Geschlecht

♀ MW $0,13 \pm 0,02 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
♂ MW $0,36 \pm 0,30 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

d) Aufteilung nach Altersgruppen

22 - 58 J. MW $0,24 \pm 0,21 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
66 - 75 J. MW $0,37 \pm 0,35 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

e) Medikation und pathologische Blutwerte

ad 2 1 Kps. Xam
ad 3 Insulin S "Hoechst"
ad 4 2 x 0,2 mg Novodigal GOT 26 mU/ml
3 x 5 mg Euglucon GPT 29 mU/ml
300 mg Silubin
3 x 1 Tbl. Gelusil lac
ad 8 Insulin S "Hoechst" H_b 11,5

C Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten mit
LEBERZIRRHOSE

a) Patienten

Die sechs Patienten (3 ♀, 3♂) dieser Gruppe standen in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik.

b) Meßergebnisse

μg 10^9	Serotonin / Thrombozyten	Alter	Geschl.	Analyse- datum	Medikation
1.	0,49	70	♀	16.3.72	keine
2.	0,63	64	♀	27.3.72	s.o.
3.	1,01	65	♀	30.3.72	keine
4.	0,75	58	♂	16.3.72	s.o.
5.	0,67	61	♂	16.3.72	keine
6.	0,83	46	♂	27.3.72	s.o.

MW 0,73 $\pm$ 0,18 μg Serot./ 10^9 Thr.
=====

c) Aufteilung nach Geschlecht

♀ MW 0,70 $\pm$ 0,22 μg Serot./ 10^9 Thr.
♂ MW 0,75 $\pm$ 0,08 μg Serot./ 10^9 Thr.

d) Medikation und pathologische Blutwerte

ad 2	4g Baycomycin 80 mg Lasix 200 mg Aldactone 50 g Eiweiß	Harnstoff 60 mg% Bili. ges. 3,1 mg% Serum Na 123,5 mval/L
ad 3	keine	Gpt 15 mU/ml, Got 15 mU/ml Chol. 431 mg/100 ml, alk. Phosph. 336 mU/ml, E-phorese: 7,0-43,5-6-16-16-18,5
ad 4	40 mg Lasix 4 x 50 mg Aldactone 1/4 mg Lanicor 1 Xam - Brausetabl.	Kreat./Harnst. 1,4/75 mg% E-phorese: 8,1-34-25-4-9-59
ad 6	2 x 250 mg Terravenös 5 mg Valium 3 x 1 Tbl. Gelusil Lac.	GOT 16 mU/ml, GT 62 mU/ml Bsg 110/124

D Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten mit
HEPATITIS EPIDEMICA

a) Patienten

Die sechs Patienten (30, 30) dieser Gruppe befanden sich in der Isolierstation der Med. Klinik.

b) Meßergebnisse

$\frac{\mu\text{g}}{10^9}$	Serotonin / Thrombozyten	Alter	Geschl.	Analyse- datum	Medikation
1.	0,49	37	♀	3.3.72	keine
2.	0,66	42	♀	7.3.72	s.o.
3.	0,47	60	♀	7.3.72	s.o.
4.	1,26	31	♂	3.3.72	s.o.
5.	1,23	34	♂	8.3.72	keine
6.	1,35	63	♂	22.3.72	s.o.

MW $0,91 \pm 0,40 \frac{\mu\text{g}}{10^9 \text{ Thr.}}$

c) Aufteilung nach Geschlecht

♀ MW $0,54 \pm 0,10$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
♂ MW $1,28 \pm 0,06$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

d) Aufteilung in Altersgruppen

31 - 37 J. MW $0,99 \pm 0,44$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
42 - 63 J. MW $0,83 \pm 0,46$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

e) Medikation und pathologische Blutwerte

ad 1 Leberdiät	Bili. ges./dir. $19,5/14,4 \text{ mg\%}$ GOT/GPT $1600/695 \text{ mU/ml}$ BSG 23/42
ad 2 Tbl. Speda	Bili. ges. $1,7 \text{ mg\%}$ GPT/GOT $63/360 \text{ mU/ml}$
ad 3 20 mg Magn. - Sulf. 25%	Bili. ges. $9,2 \text{ mg\%}$ GOT/GPT $825/620 \text{ mU/ml}$ E.-Ph. $6,5-55-3-6,5-14,5-21$ Gt 105 mU-ml , LAF 156 mU/ml Fe $156/\text{ug\%}$
ad 4 Leberdiät 1 Tbl. Gelusil Lac	Bili. ges. $2,2 \text{ mg\%}$, Chol. $336 \text{ mg\%}$ GOT/GPT $18/18 \text{ mU/ml}$
ad 5 5 mg Valium	Bili. ges. $6,4 \text{ mg\%}$, Amyl. 6200 mU/ml GOT/GPT $48/60 \text{ mU/ml}$, Gt 37 mU/ml Chol. $405 \text{ mg\%}$ E.-Ph. $6,9-63-4-55-15-12,5$
ad 6 2 x 1 Tbl. Gelusil Lac 3 x 1 Tbl. Phosphalugel 1 Supp Novalgin 1 Supp Valium 10 mg	Bili. ges./dir. $2,0/1,6\%$ GPT/GOT $216/360 \text{ mU/ml}$

E Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten mit
CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

a) Patienten

Alle Patienten (4♀, 2♂) dieser Gruppe waren stationär in der Med. Klinik aufgenommen, teilweise an die Peritonealdialyse angeschlossen. Es wurden 12 Serotoninbestimmungen durchgeführt. An einem Patienten wurden nach zwei Wochen eine weitere Untersuchung vorgenommen.

b) Meßergebnisse

$\frac{\mu\text{g}}{10^9}$	Serotonin / Thrombozyten	Alter	Geschlecht	Analyse- datum	Medikation
1.	0,23	50	♀	9.3.72	s.o.
2.	0,49	39	♀	15.3.72	keine
3.	0,84	44	♀	23.3.72	s.o.
3.1	0,53			9.3.72	
4.	0,33	75	♀	23.3.72	s.o.
5.	0,29	60	♂	14.3.72	keine
6.	0,32	59	♂	9.3.72	s.o.

MW $0,43 \pm 0,21 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
=====

c) Aufteilung nach Geschlecht

♀ MW $0,49 \pm 0,23 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
♂ MW $0,31 \pm 0,02 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

d) Aufteilung in Altersgruppen

39 - 50 J. MW $0,52 \pm 0,31 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$
59 - 75 J. MW $0,31 \pm 0,02 \mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

e) Medikation und pathologische Blutwerte

ad 1	3 x 1 Tbl. Bellergal 2 x 1 Tbl. Lanicor 3 x 1 Tbl. Tanderil 2 x 1 Tbl. Cendural C 80 mg Favistan	
ad 3	1 Calinor - Brausetbl. 3 g NaCl	Kreat./Harnst. 4,5/73 mg%
ad 4	1 Kps. Vigantol forte 3 x 1 Calcium - Brausetbl. 3 g NaCl 2 g Na - Bikarb.	Kreat./Harnst. 11,8/220 mg% alk./saure Phosph. 46/63 mU/m
ad 6	4 g Na - Bikarb.	Kreat./Harnst. 19,2/237 mg% Ka 5,9 mval/L

F Bestimmung des Serotoninwertes bei Patienten mit
ESSENTIELLER HYPERTONIE

a) Patienten

Die sechs Patienten (3♀, 3♂) waren teils stationär in der Med. Klinik, teils ambulant in der Med. Poliklinik in Behandlung.

b) Meßergebnisse

$\frac{\mu\text{g}}{10^9}$	Serotonin	RR	Alter	Geschl.	Analyse- datum	Medikation
Thrombozyten						
1.	0,06	180/110	62	♀	23.3.72	s.o.
2.	0,04	140/90	34	♀	27.3.72	s.o.
3.	0,12	150/100	41	♀	11.4.72	s.o.
4.	0,63	160/95	60	♂	14.3.72	s.o.
5.	0,58	180/110	17	♂	14.3.72	keine
6.	1,46	175/105	35	♂	11.4.72	s.o.

Durch die sehr hohe Serotoninkonzentration von Patient No. 6 und die sehr niedrigen Werte der drei Patientinnen ist die Standardabweichung größer als der errechnete Mittelwert.

MW $0,48 \pm 0,54$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

c) Aufteilung nach Geschlecht

♀ MW $0,07 \pm 0,03$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

♂ MW $0,89 \pm 0,50$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

d) Aufteilung nach Adelphan- Esiderix - Belastung

ohne: MW $0,89 \pm 0,50$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

mit: MW $0,07 \pm 0,03$ $\mu\text{g Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$

e) Medikation und pathologische Blutwerte

ad 1	3 x 1 Tbl. Adelphan - Esiderix 3 x 1/8 mg Intensain - Lanicor 3 g NaCl	----
ad 2	3 x 1 Tbl. Adelphan - Esiderix 1 Tbl. Hygroton 3 g NaCl	Kreat./Harnst. 1,5/58 mg%
ad 3	3 x 1 Tbl. Adelphan - Esiderix	----
ad 4	1/4 mg Intensain - Lanicor	----
ad 5	keine	alk./saure Phosph. 126/18,5 mU/ml
ad 6	3 x 1 Tbl. Catapressan 300 10 mg Ismelin	Kreat./Harnst. 1,6/53,5 mg% alk./saure Phosph. 136/7,5 mU/ml

4. DISKUSSION

Eine zuverlässige Aussage der mitgeteilten Untersuchungsergebnisse setzt voraus, daß Material und Methodik für die dazu notwendigen Feststellungen geeignet sind. Von vornherein muß betont werden, daß die durchgeführten Untersuchungen nur eine Pilot - Study darstellen, das heißt, angestrebt wurden zunächst nicht Beweise für diese oder jene pathologische Normabweichung; dazu bedürfte es eines viel umfangreicheren Materials. Es war vielmehr zu prüfen, ob unter den Patienten, die sich freundlicherweise für unsere Untersuchungen zur Verfügung stellten, bzw. ob unter den Erkrankungen, an denen diese Patienten litten, sich solche befinden, bei denen die Serotoninwerte deutlich verändert sind. Zum anderen waren Hinweise auf Ursachen solcher Veränderungen zu suchen. Später müßten die Befunde in einer gezielten Reihenuntersuchung erhärtet werden.

Tatsächlich fanden sich eine Reihe auffälliger Normabweichungen. Im Blick auf die Besonderheiten des Patientengutes und der Methodik ist dazu festzustellen:

A Zur Methode

Obwohl die beschriebene Methodik in unserem Labor schon mehrfach erfolgreich angewandt wurde, kam es zu Beginn der Versuche zu irritierenden Ergebnissen. Der Serotoninverlust bei der Extraktion lag zunächst immer über 50 %. Die Ursache hierfür wurde unter anderem in hochsommerlichen Temperaturen vermutet. Schon KLAPPERT (12) hatte auf solche Schwierigkeiten hingewiesen und gefunden, daß die verwandten Gefäße durch Natriumabgabe das Serotonin zerstören. Spülen der Glasgefäße mit 0,1 n HCl und Trocknung bei 120° C konnte diesen Faktor beseitigen. Trotzdem waren keine besseren Ergebnisse zu erzielen. Auch Arbeiten bei konstanter Zimmertemperatur und konstanten Lichtbedingungen und Verwendung neu angesetzter Gebrauchslösungen brachten keine brauchbaren

Ergebnisse. Erst nachdem ein halbes Jahr später eine neue Versuchsreihe begonnen wurde, blieb der Serotoninverlust in der sonst üblichen Größenordnung (28,4 %). Bei Klappert betrug der Verlust 29,6 %; bei HARTUNG (8) 28,8 %. Die von anderen Autoren, z.B. SNYDER (24), angegebenen weitaus geringeren Verluste sind wohl auf die abweichende Versuchsmethode zurückzuführen.

B Zum Patientengut

a) Diagnose

Bei fast allen in die Auswertung einbezogenen Patienten war schon vor der Blutentnahme die klinische Diagnose gesichert. Bei zwei Patienten mit HEPATITIS EPIDEMICA konnte sie erst im weiteren Verlauf der Krankheit bestätigt werden (: Australia Antigen +). Drei weitere Untersuchungen an Patienten derselben Gruppe mußten jedoch verworfen werden, da nach eingehender Auswertung der Blutwerte und des Krankheitsverlaufs die Diagnose nicht mehr vertreten werden konnte.

b) Pathologische Blutveränderungen

Die pathologischen Blutwerte der Patienten lassen diagnosenunabhängige Krankheitsfaktoren nicht unbedingt ausschließen. Innerhalb der einzelnen Patientengruppen sind auch Ähnlichkeiten der Serotoninwerte zu beobachten, Abweichungen aber um so deutlicher. In welchem Zusammenhang diese Werte mit dem Serotoninstoffwechsel zu sehen sind, muß bei der geringen Zahl der Befunde offen bleiben. Vielleicht sollte ein größeres Patientengut überprüft werden, um vergleichbare Patientengruppen mit annähernd ähnlichen pathologischen Blutwerten zu erhalten. Im einzelnen sollte dabei bei Patienten mit Lebererkrankungen besonders auf die Transaminasen und

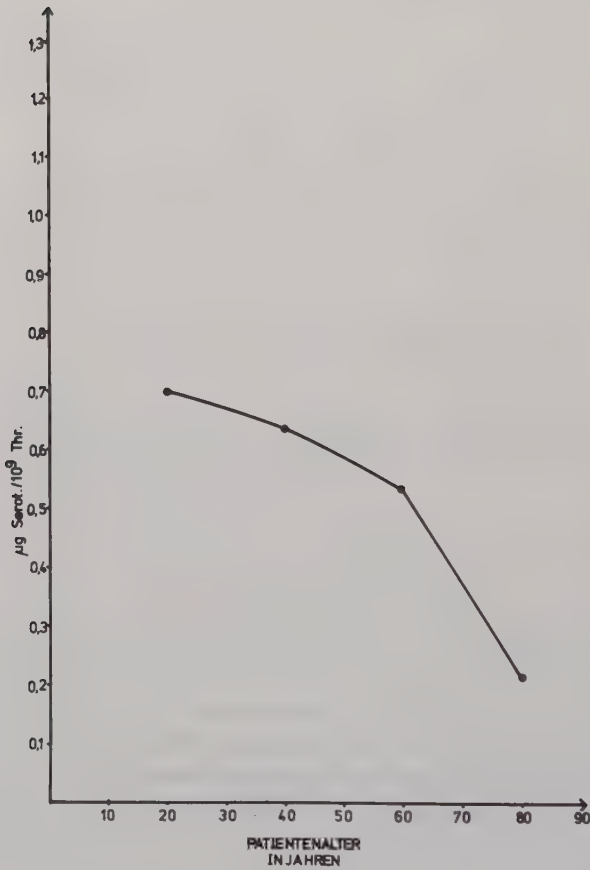
Bilirubinwerte, bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf die Kreatinin- und Harnstoffwerte geachtet werden. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie dürfte die Höhe des Blutdruckes von besonderer Bedeutung sein.

Nur bei Patienten mit DIABETES MELLITUS bieten sich schon jetzt Vergleiche der pathologischen Werte des Blutzuckerspiegels mit den Serotoninwerten an. Leider konnten nicht bei jedem Patienten entsprechende Blutwerte berücksichtigt werden, da die hierfür erforderlichen Untersuchungen zum Teil mehrere Tage vor oder nach meiner Serotoninanalyse durchgeführt wurden.

c) Aufteilung nach Altersgruppen

Eine Aufteilung der einzelnen Patientengruppen nach dem Lebensalter war leider nur schwer durchführbar. Es ließ sich keine bestimmte Altersgruppe gegenüber einer anderen deutlich abgrenzen. Generell scheint jedoch der Serotoningehalt der Thrombozyten mit dem zunehmenden Alter der Patienten abzunehmen. Die folgende Grafik macht dies deutlich. Dabei darf nicht vergessen werden, daß die Ergebnisse zum Teil durch Medikamente beeinflusst sind. Auf der Grafik sind unter Einbeziehung der Kontrollpersonen die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen (10 bis 30 J., 31 bis 50 J., 51 bis 70 J. und 71 bis 90 J.) eingetragen. Danach erscheint es zweckmäßig, die Alters-

abhängigkeit an einem von zusätzlichen Faktoren
möglichst unbeeinflussten großen Kollektiv gesunder
Personen in verschiedenen Lebensaltern zu prüfen.

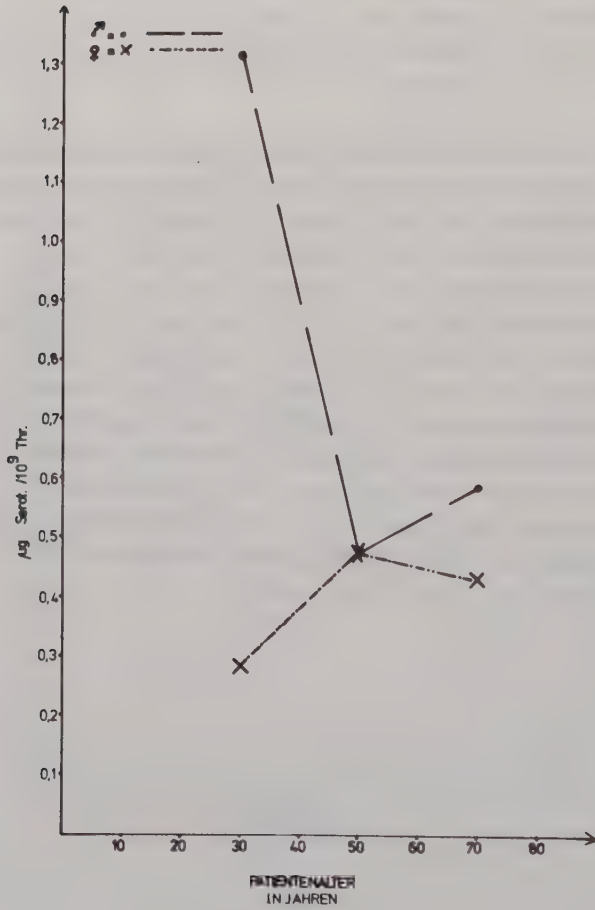


d) Aufteilung nach Geschlechtern

Betrachtet man die gemessenen Serotoninwerte getrennt nach den einzelnen Geschlechtern, so fällt bei fast allen Patientengruppen ein höherer Serotoninwert der Männer gegenüber den Frauen auf. Nur bei Patienten mit CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ scheint dies nicht zuzutreffen.

Faßt man alle Patientengruppen zusammen und berechnet die einzelnen Mittelwerte der Serotoninkonzentration der männlichen und weiblichen Probanden in bestimmten Altersabschnitten, so läßt sich das oben Gesagte grafisch verdeutlichen. Bemerkenswert ist, daß im Altersbereich von 40 bis 60 Jahren die 5-HT-Konzentrationen der männlichen und weiblichen Probanden fast übereinstimmen. Die Kritik an diesen Ergebnissen ist wiederum einfach: Die Grafik läßt krankheits-spezifische und therapeutische Einflüsse unberücksichtigt. Dennoch: Die Frage nach geschlechtsspezifischen Differenzen des Serotoninstoffwechsels (und damit z.B. nach seiner Beeinflussbarkeit durch Steroidhormone) ist damit gestellt.

Serotoninkonzentration in Abhängigkeit vom Alter des Patienten.



C Zur Medikation

Der größte Teil der hier untersuchten Patienten stand unter Dauermedikation, bzw. hatte bis einen Tag zuvor Medikamente erhalten. Auf die Bedeutung einzelner Pharmaka für den Serotoninstoffwechsel der Thrombozyten hat schon BARTHEL (1) hingewiesen. Viele Medikamente lassen sich in das von ihm aufgestellte Schema einordnen. Im vorliegenden Falle sind aber nur ganz wenige Vergleiche möglich, da fast alle Patienten mehrere Medikamente erhielten und die Wirkung dieser Medikamente in Kombination mit anderen weitgehend unerforscht ist. Bei einigen Ergebnissen scheint der Einfluß der Medikamente immerhin so eklatant zu sein, daß bei ihrer Diskussion nochmals darauf eingegangen werden soll.

D Zu den Befunden

a) bei Normalpersonen

Der von mir bestimmte Serotoninwert bei Normalpersonen war mit $0,81 \pm 0,31$ $\mu\text{g Serot.}/10^9$ Thr. wie schon oben erwähnt, fast identisch mit den in unserem Labor von LINCKE (14) und KLAPPERT (12) gefundenen Werten. Daß von anderen Autoren angegebene Messergebnisse, wie z.B. von CRAWFORD (5) oder MAY (15) mit $0,336 \pm 0,094$ bzw. $0,56 \pm 0,12$ $\mu\text{g Serot.}/10^9$ Thr. wesentlich von meinen Ergebnissen abweichen, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß meist eine andere Methodik angewandt wurde. Zudem ist ja bekannt, daß selbst Messergebnisse, die mit der gleichen Methode gewonnen wurden, sich von Labor zu Labor unterscheiden. Deshalb vergleichen wir - allgemeiner Gepflogenheit entsprechend - nur Normal- und Vergleichswerte der eigenen Untersuchungsreihe miteinander.

b) Patienten mit DIABETES MELLITUS

Sieben der acht von mir untersuchten Diabetespatienten weisen ein erheblich erniedrigtes Thrombozytenserotonin auf. Eine Erklärung hierfür könnte sowohl in der Medikation der Patienten als auch in ihrem gestörten Glucose-Insulin-Stoffwechsel zu finden sein. LINCKE (14) fand nämlich, daß der Serotoningehalt der Thrombozyten bei Normalpersonen durch Insulingaben gesenkt wird.

Drei (No. 3,4,8) meiner vier (No. 2,3,4,8) pharmatherapeutisch versorgten Patienten haben schon über einen längeren Zeitraum Insulinpräparate erhalten und dürften schon deshalb einen stark erniedrigten Serotoninwert aufweisen.

Der vierte (No. 2) Patient dieser Gruppe läßt sich einer weiteren Gruppe (No. 1,6) zuordnen, denen ein relativ niedriger Blutzuckerwert gemein ist: BARTHOLINI (2) hat in vitro-Versuchen nachgewiesen, daß Serotonin aus den Thrombozyten in glucosefreiem Milieu zu 80 - 90 % spontan freigesetzt wird! In glucosehaltigem (= physiologischem) Medium wird dagegen kaum Serotonin abgegeben. Zum einen würde dies den stark erniedrigten Serotoninwert der oben genannten Patienten erklären. Zum anderen würde sich eine Deutung für den relativ hohen, allerdings noch in der Norm liegenden Serotoninwert des Patienten No. 5 anbieten.

Weitere Zusammenhänge zwischen den pathologischen Blutwerten und den gemessenen Serotoninwerten lassen sich nicht erkennen.

Eine Aufteilung nach Geschlechtern läßt eine leichte Erhöhung des Serotoninwertes bei den männlichen Versuchspersonen erkennen, die aber vor allem auf die obengenannte hohe Serotoninkonzentration des Patienten No. 5 zurückzuführen ist.

Eine Gruppierung in "Jugendliche" und Alters-Diabetes ist nicht sinnvoll, da nur bei einer Person die Diagnose "Jugendlicher" Diabetes zutrifft.

c) Patienten mit Leberzirrhose

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist im allgemeinen nur eine unwesentliche Serotoninveränderung nachzuweisen. Nur bei einem Patienten liegt der Wert unter der Norm, der Rest stimmt etwa mit den Werten der Normalpersonen überein.

OLSSON (17) fand auch keine Konzentrationsveränderung des Serotoninmetaboliten 5 HIAA im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit Leberzirrhose. Daß allerdings überhaupt keine Beeinflussung des Serotoninstoffwechsels erfolgt, scheint mir fraglich. Die Beteiligung der Leber am Serotoninstoffwechsel ist doch derartig komplex, daß man das Gegenteil vermuten sollte.

MUSTALA, KEKKI und PENTIKAINEN (16) fanden in einem Tierversuch an Ratten mit experimentell erzeugter Leberzirrhose einen verminderten Abbau von 5-Hydroxytryptamin. Ferner beschreiben sie einen erhöhten Serotoninspiegel im Urin bei einer 78-jährigen Patientin mit Leberzirrhose. Warum diese Veränderungen nicht aus meinen Untersuchungen ersichtlich sind, muß offen bleiben. Es dürfte zweckmäßig sein, bei weiteren Untersuchungen noch näher auf die verschiedenen Stadien und unterschiedlichen Ursachen und Verlaufsformen einzugehen.

d) Patienten mit HEPATITIS EPIDEMICA

PODILCAK et al (22) haben bei 38 Personen mit epidemischer Hepatitis den Blutserotoningehalt nach der Methode von DALGLIESHE (6) bestimmt. Dabei berücksichtigen sie besonders die einzelnen Stadien bzw. Krankheitswochen und konnten einen wesentlichen Abfall des Serotoningehaltes bis zur 4. Woche feststellen; anschließend stieg der Serotoningehalt wieder an.

Nur bei drei meiner Patienten konnte ich subnormale Serotoninwerte feststellen. Die drei restlichen Meßergebnisse lagen jedoch wesentlich höher, so daß ein über der Norm liegender Mittelwert errechnet wurde. Auffallend ist, daß die erniedrigten Werte bei weiblichen, die erhöhten bei männlichen Patienten gemessen wurden.

Inwieweit PODILCAK das Geschlecht berücksichtigt hat, war nicht in Erfahrung zu bringen. Noch wichtiger erscheint mir die Tatsache, daß keine Angaben über die Medikation der Patienten vorliegen. FENNESSY und LEE (7) haben nämlich den Serotoningehalt des Mäusehirns nach Diazepamapplikation gemessen und einen Anstieg des Serotonins festgestellt. Da nach PLETSCHER (21) und PAASONEN (18) ein direkter Zusammenhang zwischen dem im Nervensystem und im Blut gemessenen Serotoninwert besteht, dürfte sich eine diazepam-bedingte Serotoninerhöhung auch im Blut bemerkbar machen. Tatsächlich hatten zwei meiner Hepatitispatienten mit wesentlich erhöhten Werten mehrere Tage Valium eingenommen, so daß schon hierdurch eine erhebliche Verschiebung der Werte eingetreten sein dürfte.

Bei der Betrachtung der pathologischen Blutwerte fällt ferner auf, daß bei zwei Patienten (No. 1 u. No. 3) mit relativ hohen pathologischen Werten niedrige Konzentrationen des Thrombozytenserotonins zu finden sind. Eine Deutung dieser Relation soll aus den schon genannten Gründen aber nicht versucht werden.

e) Patienten mit CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

Alle sechs Patienten dieser Gruppe weisen niedrige Serotoninwerte auf. Sie liegen bei weiblichen Patienten geringfügig höher als bei männlichen. Der Wert dieser Feststellung bleibt schon angesichts der kleinen Zahl fraglich.

Eine Aufteilung in Altersgruppen zeigt dagegen eindeutig höhere Werte bei Patienten bis zu 50 Jahren gegenüber älteren Patienten. Eine Beurteilung des Einflusses der Medikation oder einzelner pathogenetischer Zusammenhänge ist nicht möglich.

f) Patienten mit ESSENTIELLER HYPERTONIE

Bei der Untersuchung der Hypertonus-Patienten fallen die von allen Messungen am stärksten von der Norm abweichenden Ergebnisse auf: Bei einem Patienten findet sich die höchste von mir überhaupt gemessene Serotoninkonzentration, bei zwei weiteren die zweit- und drittniedrigste Serotoninkonzentration aller Untersuchungen. Bei diesen niedrigen Serotoninwerten und bei dem relativ niedrigen Messergebnis von Patient No. 3 liegt es nahe, an die Beeinflussung durch Medikamente zu denken. Bekanntlich wird Serotonin durch Reserpin freigesetzt, wobei die Speicherorganellen für Serotonin in den Thrombozyten entleert werden (9). KLAPPERT (12) hat gezeigt, daß nach Serpasilbelastung der Serotoningehalt von Normalpersonen nach einer Zeit von 24 Stunden auf ein Zehntel des Ausgangswert abgesunken war. Da den obenerwähnten Patienten reserpinhaltige Medikamente verabreicht wurden, dürften die gemessenen Werte eindeutig auf diese Medikation zurückzuführen sein. Eine Mittelwertberechnung der Serotoninkonzentration dieser Patienten führt zu dem Ergebnis: $MW 0,07 \pm 0,03 \mu g \text{ Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$ Die Serotoninkonzentration der restlichen drei Patienten ergibt dann einen Mittelwert von $MW 0,89 \pm 0,50 \mu g \text{ Serot.}/10^9 \text{ Thr.}$, was noch im Normbereich liegt. Das hieße, daß zumindest nicht in allen Fällen und Stadien einer Hypertonie mit abnormen Serotoninwerten zu rechnen ist.

E Schlussbemerkung

Zu den eingangs angeführten Problemen der Phänogenese und Sonderformen der Chorea Huntington lässt sich abschließend vielleicht folgendes feststellen:

Bei einer Kombination dieser Krankheit mit Diabetes mellitus ist daran zu denken, daß die Serotoninwerte auf Grund der Diabetes-Therapie deutlich absinken - eine Tatsache, die nicht nur für die Beurteilung des Serotoninstoffwechsels bei der Chorea, sondern auch im Blick auf die pathogenetische Bedeutung im Einzelfall Beachtung verdient.

Wichtig zu wissen ist auch, daß nicht jede Lebererkrankung Veränderungen im Bereich des Thrombozytenserotonins mit sich bringt. Da kein Patient mit einer braunen Leberatrophie untersucht werden konnte, bleibt die Frage nach dem Einfluß dieser Veränderungen auf den Serotoninstoffwechsel zunächst unbeantwortet.

Das Verhalten des Blutdrucks ist offensichtlich nicht mit einer Vermehrung oder Verminderung des Thrombozytenserotonins gekoppelt. Das bedeutet, daß Chorea-Patienten mit niedrigem Blutdruck theoretisch die gleichen Serotoninwerte haben könnten, wie solche mit hohem Blutdruck. Dagegen zeigt sich auch bei unseren Untersuchungen, wie eindeutig durch Reserpin, das ja auch in der Chorea-Therapie eingesetzt wird, die Serotoninkonzentration im Blut verringert wird.

Auffällig ist, wie die von uns gefundene Erniedrigung der Serotoninwerte des Blutes bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit der von OEPEN und Mitarbeitern beobachteten Steigerung der Mono-Aminoxydase-Aktivität in der Niere bei Patienten mit Chorea Huntington korrespondiert.

Den damit angeschnittenen Problemen sollte wohl weiter nachgegangen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An 86 Patienten wurden 109 Serotoninbestimmungen in Thrombozytenkonzentrationen nach der Methode von BOGDANSKY, modifiziert nach SNYDER, vorgenommen. Während sich bei Patienten mit Leberzirrhose keine sicheren Veränderungen im Serotoninhaushalt ergaben, lagen die Werte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auffallend niedrig. Von 8 Patienten mit Diabetes mellitus wiesen sieben sehr niedrige 5 HT-Werte auf; drei davon erhielten (serotonin-freisetzende) Insulinpräparate. Auch unter den 6 Patienten mit Hepatitis epidemica fanden sich drei mit relativ niedrigem Serotoninspiegel, die drei anderen wiesen dagegen infolge Diazepamapplikation eine relativ hohe Konzentration des Thrombozytenserotonins auf. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie scheint die Serotoninkonzentration quantitativ nicht generell verändert zu sein; der Effekt einer Reserpintherapie ist aber nicht zu übersehen.

Andere Blutwerte können - mit Ausnahme des Blutzuckergehaltes bei Diabetes mellitus - in keine sichere Relation zu den gemessenen Serotoninkonzentrationen gebracht werden.

Insgesamt deutet sich an, daß der Serotoningehalt mit steigendem Alter abnimmt. Außerdem scheint er bei Männern höher zu liegen als bei Frauen. Alle gewonnenen Hinweise bedürfen der Nachprüfung an größeren Kollektiven.

Die erhobenen Befunde wurden unter Berücksichtigung einschlägiger Literatur - auch im Hinblick auf die Chorea - Forschung - diskutiert.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BARTHEL, W. Über den Einfluß von Pharmaka auf
die Aminspeicherfunktion der Blut-
plättchen.
Folia haematologica 92, 497 - 509 (1970)
- 2) BARTHOLINI, G. Inhibition of 5 - Hydroxytryptamine
Liberation from Blood Platelets by
Reserpine.
Nature 205, 400 - 401 (1965)
- 3) BOGDANSKI, D.F. Identification and Assay of
FLETSCHER, A. Serotonin in Brain.
BRODIE, B.B. J. Pharmacol. exp. therap.
UDENFRIEND, S. 117, 82 - 88 (1956)
- 4) CERLETTI, A. Biochemie, Physiologie und Pharmakologie
des 5-Hydroxytryptamins.
Helv. med. Acta 25, 331 (1958)
- 5) CRAWFORD, N. Systemic venous plateletbeund and
plasma free serotonin levels in
non - carcinoid malignancy.
clinica chimica acta 12, 274 - 281 (1965)
- 6) DALGLIESHE Identification of Serotonin
J. Physiol. 120, 289 (1955)
- 7) FENNESSY, M.R. The effect of benzodiazepines on brain
LEE, R. amines of the mous.
Arch.int.Pharmacodyn. 197, 37 - 44 (1972)
- 8) HARTUNG, F. Der Serotoningehalt der Thrombozyten bei
psychiatrisch-neurologischen Erkrankungen
vor und nach Belastung mit L-Dopa.
Inaug.-Diss., Marburg 1973
- 9) HASSLER, R. Unterschiedliche Entleerung der
BAK, I.J. Speicherorte für Noradrenalin, Dopamin
KIM, S.J. und Serotonin als Wirkungsprinzip
des oxypertins.
Der Nervenarzt 41, 105 - 108 (1970)
- 10) HEIKKINGEN, E.S. Inactivation of 5-hydroxytryptamine
in rats. With special reference to
the role of the liver
Acta.physiol.scand.Suppl., 311 (1968)

- 11) JEPSON, J.B.
STEVENS, B.J. Fluorescence Test for Serotonin and
other Tryptamines.
Nature 172, 772 (1953)
- 12) KLAPPERT, B. Über den Serotoningehalt der Thrombo-
zyten bei Patienten mit Huntingtonscher
Chorea, unter Belastung mit Reserpin,
Dehydroepiandrosteronsulfat, ACTH,
Testosteron und Acetylsalicylsäure
Inaug.-Dissertation, Marburg 1973
- 13) LABHART, A. Klinik der inneren Sekretion.
Springerverlag (1973)
- 14) LINCKE, U. Zum Einfluss von Reserpin, L-Dopa,
Acetylsalicylsäure und Insulin auf die
Freisetzung von Serotonin aus Throm-
bozyten im Blick auf phänogenetische
Probleme der Huntingtonscher Chorea.
Inaug.-Dissertation, Marburg 1971
- 15) MAY, B.
BAK, G.
BÖHLE, E.
HASSLER, R. Electron Microscopical and Biochemical
Studies on the Serotonin Granules in
Carcinoid Syndrome.
Life Sciences Vol. 7 Part II p.p.
785 - 800 (1968)
- 16) MUSTALA, O.
KEKKI, M.
PENTIKAINEN, P. Laennec's cirrhosis with disturbed
5 - hydroxytryptamine metabolism
Ann. clin. Res. 1, 197 - 198 (1969)
- 17) OEPEN, H. Persönliche Mitteilungen
- 18) OLSSON, R.
ROOS, B.E. Studies on Cerebral Serotonin Metabolism
in Hepatic Coma.
Acta Hepato-Splenologia 18, 481 - 5
(1971)
- 19) PAASONEN, M.K. Platelet 5 - Hydroxytryptamine as a
model in pharmacology.
Ann. Med.exp. Fenn. 46, 416 - 422 (1968)
- 20) PANSE, F. Die Erbchorea
Thieme-Verlag, Leipzig 1942
- 21) PLETSCHER, A. Metabolism, transfer and storage of
5 - Hydroxytryptamine in bloodplatelets.
Brit. J. Pharmacol. 32, 1 - 16 (1968)
- 22) PODILCAK, M.
RUBIG, R.
ABRAGAMOVIC, E. Blutserotonin bei Leber und Gallenweg-
erkrankungen.
Klin. Med. Moskau 46, 50 - 53 (1968)

- 23) SCHIEFELMEIN, H. Zur Wirkung von Lobelin bei der
Nikotinentwöhnung.
Med. Klin. 21, 880 - 882 (1963)
- 24) SNYDER, S. A sensitive and specific Fluorescence
AXELROD, J. Assay for tissue Serotonin.
ZWEIG, M. Biochem. Pharmacol. 14, 831 - 835 (1965)
- 25) SOLOMON, H.M. The Accumulation of Organic Bases by
ZIEVE, P. Human Platelets.
J. Pharmacol exp. Therap. 155, 122 - 126
(1967)
- 26) TELIB, M. Serotonin and Insulin Release in Vitro.
RAPTIS, S. Diabetologica 4, 253 - 256 (1968)
SCHRÖDER, K.
PFEIFFER, E.F.

Lebenslauf

Am 11. Februar 1949 wurde ich als erster Sohn des Realschullehrers Rudolf Möller und seiner Ehefrau Elfriede geb. Burkard in Kassel (Krs. Gelnhausen) geboren.

Von Ostern 1955 bis März 1957 besuchte ich die Volksschule in Rothemann (Krs. Fulda), anschließend bis Ostern 1959 die Volksschule in Neuhof (ebenfalls Krs. Fulda).

Ab 1959 war ich Schüler an der Rabanus-Maurus-Schule in Fulda, wo ich im Juli 1967 das Zeugnis der Reife erhielt.

Zum Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium der Biologie an der Philipps-Universität Marburg, anschließend ab Sommersemester 1968 an der gleichen Universität das Studium der Zahnheilkunde.

Nach dem Wintersemester 1968/69 bestand ich die naturwissenschaftliche und nach dem Sommersemester 1970 die zahnärztliche Vorprüfung. Das zahnärztliche Staatsexamen legte ich nach dem Wintersemester 1972/73 vor dem Prüfungsausschuß in Marburg ab und erhielt am 18. Juli 1973 meine Approbation als Zahnarzt.

Seit dem 15. September 1973 bin ich als wissenschaftlicher Assistent in der vorklinischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Justus Liebig-Universität Gießen tätig.

Besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. Oepen, der mir die Anregung zu dieser Untersuchung gab und mich bei ihrer Ausführung und bei der Abfassung der Dissertations-schrift durch zahlreiche Diskussionen und Ratschläge unterstützte.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. G. Schneider. Institut für Humangenetik, für wertvolle Hinweise.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten an der Philipps-Universität in Marburg a.d. Lahn:

Amon, Aurich, Bernhard, Dimroth, Engelhardt, Goebell, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Keil, Koch, Koecke, Korb, Kühnel, Mahr, Niemeyer, Nöth, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rupec, Rosemann, Schiff, H.F.M. Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Seidel, Stuke, Walcher.

